만성 간염의 새로운 등급체계에 따른 만성 B형 간염의 장기간 추적결과

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병 연구소, 병리학교실1

박병규 · 박영년1· 한광협 · 안상훈 · 이관식 · 전재윤 · 문영명 · 박찬일1

Abstract

Long-term Outcome of Chronic Hepatitis B According to the New Histological Classification

Byung Kyu Park M.D., Young Nyun Park M.D.1, Kwang-Hyub Han M.D., Sang Hoon Ahn M.D., Kwan Sik Lee M.D., Chae Yoon Chon M.D., Young Myoung Moon M.D., and Chanil Park M.D.1

Depatrment of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Department of Pathology1, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Chronic hepatitis has been divided into chronic persistent hepatitis, chronic lobular hepatitis and chronic active hepatitis. These terms should be discontinued in favor of etiologic terminology. The activity of necro-inflammation and the degree of fibrosis should be evaluated for grading the severity and the stage of the disease. In this study, we sought to evaluate the long-term outcome and prognostic factors of chronic hepatitis B according to the new histological classification of chronic hepatitis proposed by the Korean Study Group for the Pathology of Digestive Diseases. **Method:** One hundred and eighty-eight patients (mean age, 35.0 years; male/female 3.9:1) with biopsy-proven chronic hepatitis B were retrospectively assessed with a mean follow-up of 80.6 months. The patients were divided into a biochemically-active group and a biochemically-inactive group according to serum alanine aminotransferase (ALT) changes during follow-up periods. The development of compensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma were investigated during follow-up periods. As well, the liver biopsy specimens of the patients were reviewed according to the new histological classification of chronic hepatitis (grade of lobular activity and porto-periportal activity, stage of fibrosis). **Results:** Lobular activity and porto-periportal activity correlated with the serum ALT level at the time of biopsy ($p<0.05$). The development of compensated cirrhosis correlated with porto-periportal activity and stage of fibrosis ($p<0.05$). The probability of the development of compensated cirrhosis, decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma increased significantly in the older age group (≥40 years) and the biochemically-active hepatitis group ($p<0.01$). The risk factors for the development of compensated cirrhosis and decompensated cirrhosis were old age (≥40 years) and biochemically-active hepatitis during follow-up periods. For hepatocellular carcinoma they were old age (≥40 years), male gender and biochemically-active hepatitis during follow up periods by multivariate analysis. **Conclusions:** The present study suggests that the new histological classification of chronic hepatitis indicates hepatitis activity and the prospect for progression to cirrhosis in chronic hepatitis B. The biochemical hepatitis activity during follow-up periods is the independent prognostic factor for the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. Therefore, effective treatment to decrease hepatitis activity may reduce the develoment of cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Key Words : Chronic hepatitis B, Grade, Stage, Cirrhosis, Neoplasm/Liver/Hepatocellular carcinoma

◇ 접수 2000년 2월 23일; 수정본 접수 2000년 6월 7일; 승인 2000년 6월 15일

◇ Abbtrviations: CPH, chronic persistent hepatitis; CLH, chronic lobular hepatitis; CAH, chronic active hepatitis; CAH-BN, chronic active hepatitis without bridging necrosis; CAH+BN, chronic active hepatitis with bridging necrosis; CAH+LC, chronic active hepatitis with liver cirrhosis; HBV, hepatitis B virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen. anti-HBs; antibodies to the HBsAg, anti-HBc; antibodies to the hepatitis B core antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; anti-HBe, antibodies to the HBeAg; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase.

◇ 책임저자 : 한광협, 서울시 서대문구 신촌동 134 연세의료원 내과 (우)120-752
Phone: 361-5433; Fax: 365-2125

서 론

만성 B형 간염은 B형 간염 바이러스에 의해 유발되며 임상 결과가 다양하여 만성 간염으로 지속되다가 일부 환자에서 간경변증이나 간세포암종으로 진행될 수 있다. 우리나라는 B형 간염 바이러스의 만연지역으로 전 인구의 5-10%가 만성 B형 간염바이러스 보유자로 이중 상당수는 수직감염을 통해 보유자가 되어 오랜 보유 기간 동안에 만성 간염, 간경변증으로 진행되고 있다.[1,2]

이전의 만성 간염은 조직학적 소견에 따라 만성 지속성 간염(chronic persistent hepatitis CPH), 만성 소엽성 간염(chronic lobular hepatitis, CLH) 그리고 만성 활동성 간염(chronic active hepatitis, CAH)으로 분류되어 왔다.[3] 이 분류법에 따르면 만성 지속성 간염과 만성 활동성 간염이 마치 다른 질환인 것처럼 오인되기가 쉽고, 조각괴사(piecemeal necrosis)가 만성 활동성 간염의 진단에 가장 중요한 소견임이 강조되어 환자의 치료와 예후가 조각괴사에만 의존하게 되고, 또한 병의 진행정도를 결정하는데 있어서 섬유화의 중요성이 상대적으로 간과되어 왔다. 이러한 문제점을 극복하기 위해 간염의 활성과 섬유화의 진행정도를 포괄하는 새로운 만성 간염의 분류체계가 제시되어 왔다.[4-7] 국내에서는 대한병리학회 소화기병연구회에서 우리나라 실정에 맞는 새로운 만성 간염의 등급체계를 제시하였다.[8,9] 이 만성 간염의 등급체계에서는 간조직 생검에서 관찰되는 간세포의 괴사와 염증 즉 간염 활성의 정도를 나타내는 등급(grade)과 간염의 발생에서부터 말기 변화인 간경변증까지의 진행과정중 어느 시기에 있는지를 의미하는 섬유화 진행정도(stage)로 나누어 검색하며, 간염활성은 다시 소엽내 간염활성과 문맥역/문맥주변부 간염활성으로 나누어 기술하여, 단순히 조각괴사 여부를 분류기준으로 삼는 이전의 분류보다 더 상세하고 정확한 정보를 제공할 것으로 기대되고 있다.[8,9]

만성 B형 간염의 자연 경과와 예후 및 간경변증이나 간세포암종으로 진행되는 데 영향을 주는 인자에 대하여 국내외에 몇몇 보고가 있었다. 이들 보고에서는 만성 B형 간염의 이전의 분류에 의한 조직학적 소견, 간염활성도, 연령 등에 따라 경과를 달리한다고 하였다.[10-17] 새로운 만성 간염의 등급체계가 제시된 이후 국내에서 간염활성도와 섬유화 진행정도에 따른 만성 간염환자의 예후를 연구한 보고는 아직까지 없었다. 저자들은 규칙적으로 장기간 추적관찰이 가능하였던 만성 B형 간염 환자를 대상으로 간조직 병리표본을 새로운 만성 간염의 등급체계에 따라 재분류하여 대상성 간경변증, 비대상성 간경변증 그리고 간세포암종의 발생률과 아울러 만성 B형 간염환자의 예후인자를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

1. 대 상

1984년 1월 1일부터 1996년 12월 31일까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 내원하여 복강경 직시하나 경피적 간조직검사를 시행하여 만성 B형 간염으로 확진받고 6개월 이내의 간격으로 최소 2년 이상 규칙적인 추적 관찰이 가능하였던 환자 188명을 대상으로 하였다. 대상 환자들은 모두 HBsAg이 양성이고, 관찰 기간 동안에 정기적으로 간기능 검사와 복부초음파 검사를 받은 환자들이었고, 관찰 기간 동안에 약물 복용이나 알코올 섭취가 간기능과 만성 간염의 결과에 영향을 줄 수 있다고 판단된 환자와 간조직 검사시 간경변증을 시사하는 복부초음파, 복강경 및 임상 소견이 있는 환자, 그리고 C형 간염 바이러스 감염자는 제외하였다. 대상 환자들을 추적 관찰 기간동안의 혈청 ALT치의 변화에 따라 혈청 ALT치가 상위 정상치의 3배 이상으로 증가된 적이 있는 경우를 생화학적 간염활성군으로, 혈청 ALT치가 상위 정상치의 3배 이하에서 지속적으로 유지된 경우를 생화학적 간염비활성군으로 구분하였다.

2. 방 법

간조직검사를 시행한 시점을 기준으로 대상환자들의 성, 연령, 음주력을 조사하고, 같은 시기

의 생화학적 간기능검사는 sequential multiple autoanalyzer를 이용하였고, B형 간염 바이러스 표지자, 즉 HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe는 효소면역측정법(Dade Behring, Marburg, Germany)을 이용하였다.

대상 환자중 40명의 환자가 추적 관찰 기간동안 인터페론 치료를 받았다. 인터페론 알파 6만 단위를 주 3회로 3-6개월간 피하주사로 투여되었고, 환자들은 2-3개월 간격으로 HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA를 검사받았으며, 치료가 종결하고 1년 이내에 HBeAg의 음전과 함께 HBV-DNA가 음성으로 나온 경우를 반응군으로, 나머지 경우를 비반응군으로 나누었다.

전체 대상 환자들의 추적 관찰 기간동안 정기적으로 시행된 말초혈액 검사, 간기능 검사, alpha-fetoprotein과 복부 초음파 검사의 결과와 상황에 따라 시행된 상부 소화관 내시경 검사, 복부 전산화 단층촬영 및 기타 검사의 결과를 의무기록을 참조하여 환자들의 만성 B형 간염의 경과를 조사하였다. 조직학적으로 간경변증으로 진단되었거나, 복강경 검사나 수술소견상 간표면의 대결절성 변화가 뚜렷하게 있는 경우, 상부 소화관 내시경 검사상 식도정맥류나 위정맥류가 관찰된 경우, 복부 초음파 검사상 간경변증에 합당한 소견이 있는 경우 중 어느 한가지 기준에 합당하면 대상성 간경변증으로 진단하였다. 이 환자들 중 복부 초음파 검사상 복수가 있는 경우, 혈청 빌리루빈이 3.0 mg/dL 이상, 혈청 알부민이 3.0 g/dL 이하, prothrombin time이 대조군의 40% 이하, 혈소판이 70,000/μL 이하의 기준들 중 어느 한 가지 소견이라도 있으면 비대상성 간경변증으로 진단하였다. 원발성 간세포암종은 복부 초음파 검사나 복부 전산화 단층촬영상 간에 종괴가 관찰되며 alpha-fetoprotein이 400 ng/mL 이상인 경우나 조직학적으로 간세포암종으로 진단된 경우, 또는 간동맥 조영술상 전형적인 간세포암종의 소견을 보인 경우로 정의하였다.[15,16]

간조직 병리표본은 새로운 만성 간염의 등급체계(대한 병리학회 소화기병리연구회 제안)[9]에 따라 재판독하여 간염활성의 등급(grade)과 섬유화 진행정도(stage)로 재분류하였다. 간염활성의 등급은 다시 소엽내 활성도(lobular activity)와 문맥역/문맥주변부 활성도(porto-periportal activity)로 나누어 기술하였고 그 정도는 두 가지 모두 grade 0(none), 1(minimal), 2(mild), 3(moderate), 4(severe)의 5단계로 나누어 분류하였다. 섬유화 진행정도는 간조직의 섬유화 진행정도에 따라 stage 0(no fibrosis), 1(portal fibrosis), 2(periportal fibrosis), 3(septal fibrosis), 4(cirrhosis)의 5단계로 나누어 분류하였다(표 1, 2). 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며 만성 간염의 등급체계에 따른 분류에서 조직생검시의 혈청 ALT치의 비교는 linear

Table 1. Grading of Chronic Hepatitis

Descriptive Dx	Score	Lobular activity	Porto-periportal activity
None	0	No necrosis	< mild portal inflammation
Minimal	1	Sinusoidal lymphocytosis +/- 1 or less necrosis per 10x objective field	> mild portal inflammation +/- focal PMN in a few portal tracts
Mild	2	2-5 necrosis per 10x objective field	PMN, focal in some or most tracts, or PMN, around <50% in a few portal tracts
Moderate	3	6-10 necrosis per 10x objective field	PMN, around <50% in most portal tracts, or PMN, around >50% in a few or some portal tracts
Severe	4	More than 10 necrosis per 10x objective field, or confluent necrosis (zone 3)	PMN, around >50% in most tracts/septal surfaces, or bridging necrosis

Table 2. Staging of Chronic Hepatitis

Descriptive Dx	Score	Definition
No fibrosis	0	Normal connective tissue
Portal fibrosis	1	Fibrous portal expansion
Periportal fibrosis	2	Periportal fibrosis with short septa extending into lobules or rare porto-portal septa (intact architecture)
Septal fibrosis	3	Fibrous septa reaching adjacent portal tracts and terminal hepatic venule (architecture distortion but no obvoious cirrhosis)
Cirrhosis	4	Diffuse nodular formation

regression법을 이용하였고, 대상성 간경변증, 비대상성 간경변증, 간세포암종의 누적 발생률은 Kaplan-Meier법을 이용하여 소엽내 활성도는 grade 0과 1군, 2군, 3과 4군으로, 문맥역/문맥주변부 활성도는 grade 0과 1군, 2와 3군, 4군으로 그리고 섬유화 정도는 stage 0과 1군, 2군, 3군으로 묶어서 통계적 분석을 하였다. 각 분류군 간의 차이에 대한 유의성은 log-rank test를 이용하였고, 각각의 발생에 영향을 미치는 예후인자를 알아보기 위해 다변량 분석법으로 Cox's regression을 이용하였다. 통계적으로 p값이 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였으며 이상의 모든 통계적 분석은 Window용 SPSS release 7.5를 사용하여 수행하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

대상 환자는 총 188명이었으며 남녀비는 3.9:1이었다. 간조직 검사 당시 평균 연령은 35.03±10.10세(16-62세)이었고, 평균 추적 관찰 기간은 80.60±39.71개월이었다. 생화학적 검사의 평균치는 AST 92.32±91.07 IU/L, ALT 161.32±147.79 IU/L 이었고, HBeAg 양성은 141명(75.0%), 음성은 47명(25.0%)이었다(표 3).

Table 3. Clinical Characteristics of the Patients

	Mean±SD
Age(yr)	35.03±10.10
Sex (M:F)	3.9:1
Platelet(μ/L)	180,580±57,400
Total bilirubin(mg/dL)	1.14±0.72
Total protein(g/dL)	7.19±0.61
Albumin(g/dL)	4.18±0.47
ALP(IU/L)	85.88±32.19
AST(IU/L)	92.32±91.07
ALT(IU/L)	161.32±147.79
GGT(IU/L)	71.65±55.09
HBeAg (+)	141/181(75.0%)
(-)	47/181(25.0%)
Prothrombin time(%)	85.24±12.72

2. 만성 간염의 등급체계에 따른 각 분류군 간의 조직검사시 임상 양상

간조직 검사 시의 대상 환자들의 임상 양상을 만성 간염의 등급체계에 따른 각 분류군 간에 비교해 보면, 소엽내 활성도와 문맥역/문맥주변부 활성도의 grade가 증가함에 따라 연령의 차이가 없었으나 섬유화 진행정도는 stage에 따른 평균 연령이 stage 0과 1은 31.39세, stage 2는 34.19세, stage 3은 38.66세로 stage가 증가할수록 연령이 통계적으로 유의하게 증가하였다($p<0.05$). 간조직 검사시의 혈청 ALT치는 소엽내 활성도와 문맥역/문맥주변부 활성도의 grade가 증가할수록 통계적으로 유의하게 증가하였고($p<0.05$), 섬유화 진행정도의 stage의 증가에 따른 혈청 ALT치의 통계적으로 유의한 증가는 없었다(그림 1).

3. 만성 간염의 등급체계에 따른 장기간 추적결과

1) 대상성 간경변증의 누적발생률

대상 환자 188명중 추적 관찰 기간동안에 대상성 간경변증이 발생한 경우는 46명(24.5%)이었고, 간조직 검사로부터 간경변증의 발생까지의 평균 기간은 61.93±31.36개월이었다. 만성 간염의 등급체계에 따른 대상성 간경변증의 발생을 비교해 보면, 소엽내 활성도의 grade에 따른 대상성 간경변증 발생의 차이는 없었고, 문맥역/문맥주변부

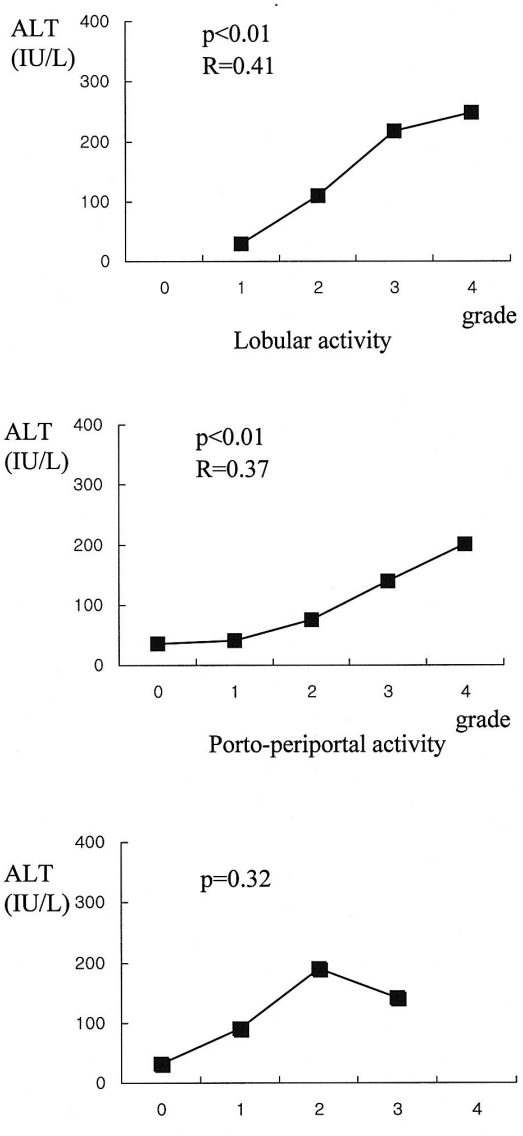

Figure 1. Correlation of mean level of serum ALT and histological grade and stage at the time of liver biopsy.

활성도의 grade와 섬유화 진행정도의 stage가 진행할수록 통계적으로 유의하게 대상성 간경변증의 발생이 증가되었다($p<0.05$)(그림 2). 문맥역/문맥주변부 활성도 grade 0과 1군, grade 2와 3군, grade 4군에서 대상성 간경변증이 5년 후에 발생할 확률은 각각 11%, 11%, 18%, 10년 후에 발생할 확률은 각각 11%, 22%, 56%이었다. 섬유화 진행정도 stage 0 과 1군, stage 2군, stage 3군

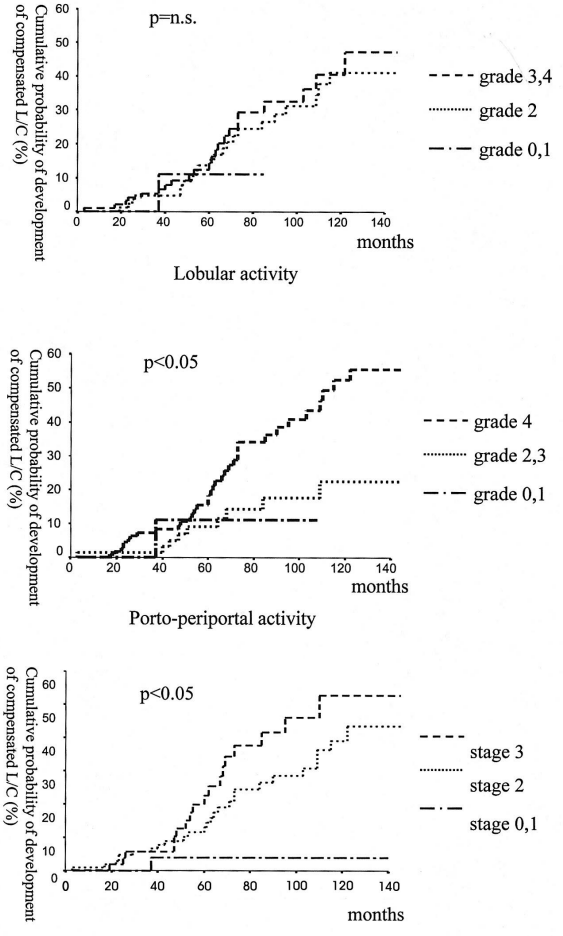

Figure 2. Cumulative probability of development of compensated cirrhosis according to histological grade and stage.

에서 대상성 간경변증이 5년 후에 발생할 확률은 각각 4%, 13%, 23%, 10년 후에 발생할 확률은 각각 4%, 43%, 53%이었다.

2) 비대상성 간경변증의 누적발생률

대상 환자중 추적 관찰 기간동안에 비대상성 간경변증이 발생한 경우는 16명(8.5%)이었고 간조직 검사 시로부터 비대상성 간경변증 발생까지의 평균기간은 75.94±44.57개월이었으며, 소엽내 활성도, 문맥역/문맥주변부 활성도와 섬유화 진행정도의 grade나 stage가 진행할수록 비대상성 간경변증의 발생률이 증가하는 경향이 있으나 각 grade와 stage에 따른 발생률의 통계적인 유의한 차이는 없었다(표 4).

Table 4. Cumulative Probability of Development of Decompensated Cirrhosis

Variables	Grade /Stage	No. of patients.	Cumulative probability		p-value
			5yrs	10yrs	
Lobular activity	1	10	11%		
	2	84	2%	15%	0.192
	3,4	94	4%	27%	
Porto-periportal activity	0,1	10	11%		
	2,3	67	3%	13%	0.606
	4	111	4%	21%	
Fibrosis	0,1	28	4%	4%	
	2	107	4%	19%	0.860
	3	53	5%	20%	

3) 간세포암종의 누적발생률

대상 환자중 추적 관찰 기간동안에 간세포암종이 발생한 경우는 14명(7.4%)이었고, 이 중 13명(92.9%)은 이미 간경변증으로 진행한 이후에 간세포암종이 발생하였다. 간조직 검사로부터 간세포암종의 발생까지의 평균기간은 106.07±32.66개월이었다. 문맥역/문맥주변부 활성도와 섬유화 진행정도의 grade나 stage가 진행할수록 간세포암종의 발생률이 증가하는 경향이 있으나 각 grade와 stage에 따른 발생률의 통계적인 유의차는 없었다(표 5).

Table 5. Cumulative Probability of Development of HCC

Variables	Grade /Stage	No. of patients	Cumulative probability		p-value
			5yrs	10yrs	
Lobular activity	1	10	0%		
	2	84	2%	29%	0.433
	3,4	94	2%	12%	
Porto-periportal activity	0,1	10	0%		
	2,3	67	3%	11%	0.322
	4	111	2%	27%	
Fibrosis	0,1	28	0%	0%	
	2	107	2%	15%	0.137
	3	53	3%	37%	

4. 추적 관찰 기간동안의 생화학적 간염활성도에 따른 장기간 추적결과

대상 환자 188명을 추적 관찰 기간동안의 혈청 ALT치의 변화에 따른 생화학적 간염활성도로 구분하였을 때, 생화학적 간염활성군은 119명(63.3%), 생화학적 간염비활성군은 69명(36.7%)이었다. 생화학적 간염활성군에서 간염비활성군에 비하여 대상성 간경변증, 비대상성 간경변증 그리고 간세포암종의 발생률이 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.01$)(그림 3).

5. 연령 40세를 기준으로 한 분류군의 장기간 추적결과

연령을 40세를 기준으로 40세 미만인 군 138명(73.4%)과 40세 이상인 군 50명(26.6%)으로 나누어 결과를 비교하였다. 양 군간에 장기간 추적결과는 연령이 40세 이상인 군에서 대상성 간경변증, 비대상성 간경변증 그리고 간세포암종의 발생률이 모두 통계적으로 유의하게 높았다(그림 4).

6. 인터페론 치료 유무 및 반응에 따른 분류군의 임상적 특성 및 장기간 추적결과

1) 임상적 특성과 만성 간염의 등급체계 비교

인터페론 치료를 받은 환자는 전체 대상 환자중 40명(21.3%)이었다. 인터페론 치료군은 AST, ALT와 HBeAg 양성률이 인터페론 비치료군보다 유의하게 높았다($p<0.05$). 새로운 만성 간염의 등급체계는 인터페론 치료군에서 소엽내 활성도가 인터페론 비치료군보다 유의하게 높게 나타났고 문맥역/문맥주변부 활성도와 섬유화 진행정도는 양 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 인터페론 치료군 중 반응군은 18명(45.0%), 비반응군은 22명(55.0%)이었다. 반응군과 비반응군 간의 임상적 특성과 새로운 만성 간염의 등급체계의 통계적으로 유의한 차이는 없었다(표 6).

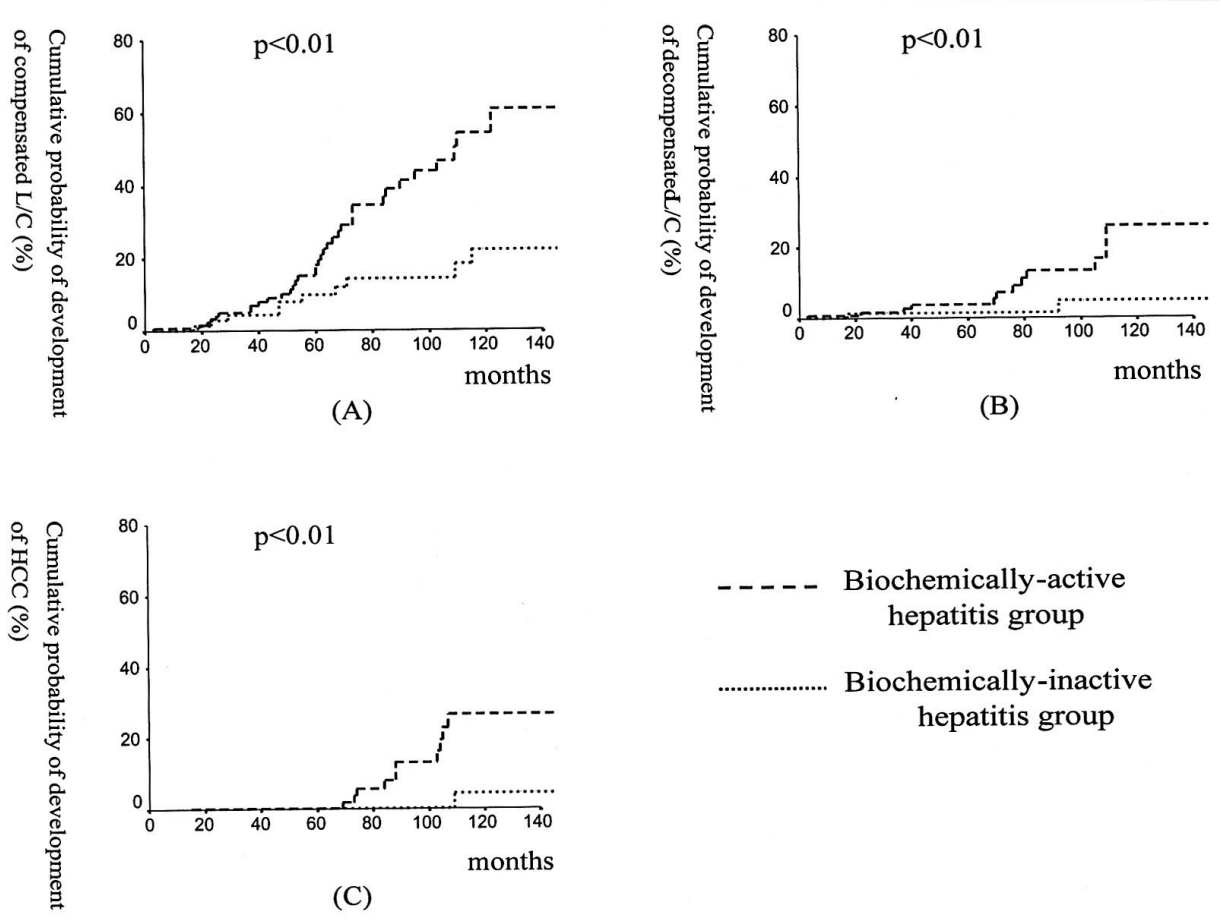

Figure 3. Long-term outcome according to biochemical hepatitis activity during follow-up periods. Compensated cirrhosis(A), Decompens ated cirrhosis(B), Hepatocellular carcinoma(C).

Table 6. Clinical Characteristics and Histological Grade and Stage at the Time of Liver Biopsy, According to Interferon Treatment and Response

	IFN Tx group (n=40)			IFN non-Tx group (n=148)
	Response group(n=18)	Non-response group(n=22)	Total(n=40)	
Age(yr)	31.78±6.58*	34.41±10.13	33.23±8.71	35.52±10.42
AST(IU/L)	122.06±105.18	139.36±89.64	131.57±96.04s	81.71±87.00s
ALT(IU/L)	224.94±163.83	223.18±133.16	223.98±145.76s	144.39±144.19s
HBeAg positivity(%)	100.0	100.0	100.0s	68.2s
Lobular activity	3.06±0.54	2.86±0.71	2.95±0.64s	2.39±0.65s
Porto-periportal activity	3.50±0.71	3.59±0.50	3.58±0.64	3.27±1.04
Fibrosis	2.17±0.79	1.95±0.58	2.05±0.68	2.20±0.78

mean±SD; s, statistically significant ($p<0.05$)

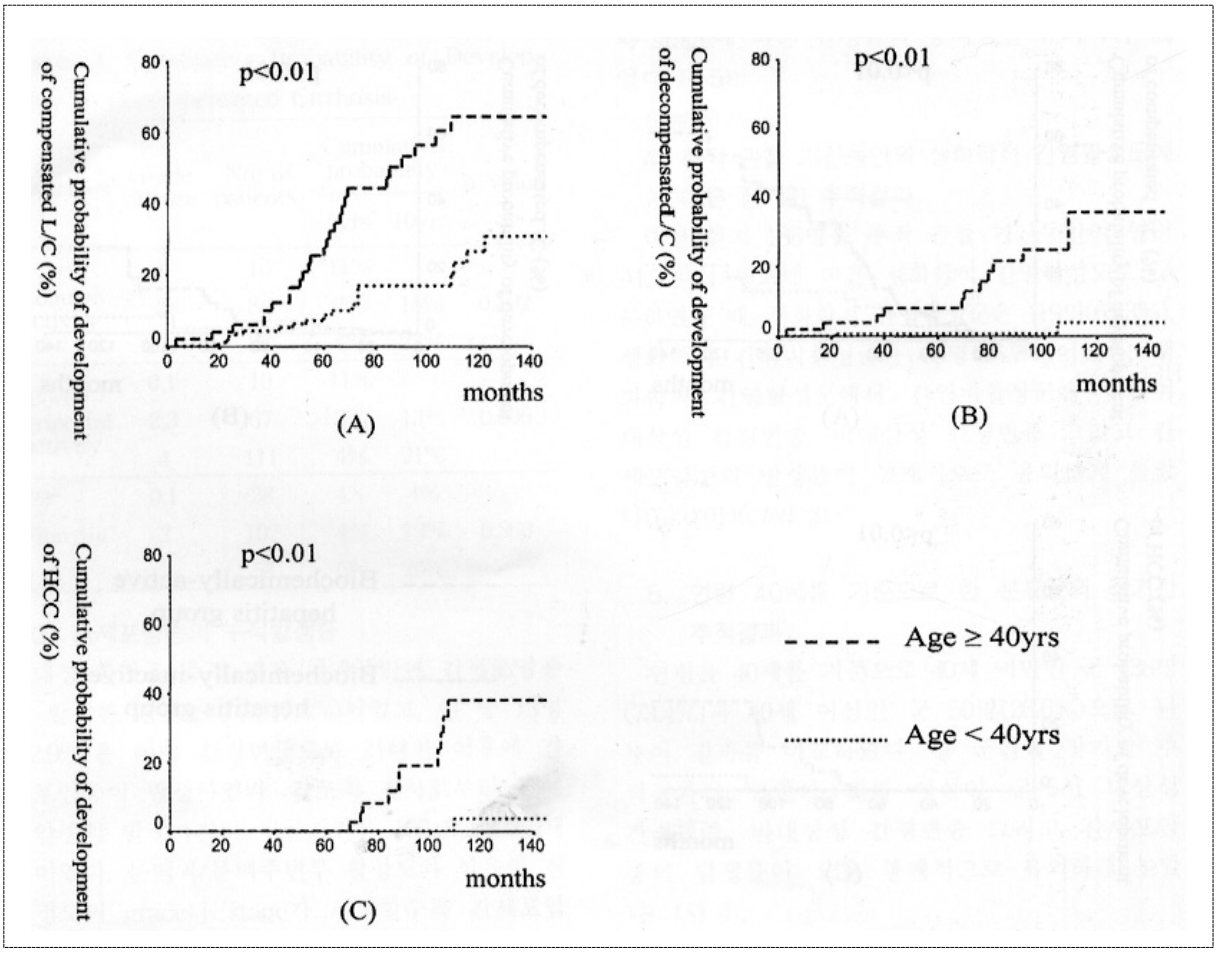

Figure 4. Long-term outcome according to age. Compensated cirrhosis(A), Decompensated cirrhosis(B), Hepatocellular carcinoma(C).

2) 인터페론 치료 및 반응에 따른 장기간 추적 결과

평균 추적 관찰 기간은 인터페론 비치료군이 85.45개월로 인터페론 반응군의 63.94개월과 비반응군의 61.59개월보다 통계적으로 유의하게 길었다($p<0.05$). 인터페론 치료군중 비반응군과 인터페론 비치료군 간에 대상성 간경변증, 비대상성 간경변증과 간세포암종의 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 인터페론 치료군중 반응군에서는 18명중 대상성 간경변증이 1명(5.6%)에서 발생하여, 비반응군과 인터페론 비치료군에 비해 통계적으로 유의하게 대상성 간경변증의 발생이 적었고($p<0.05$), 비대상성 간경변증이나 간세포암종이 발생한 환자는 없었으나, 비반응군 및 인터페론 비치료군과 통계적 차이는 나타내지 못했다(표 7).

8. 예후인자에 대한 다변량 분석

연령, 성별, 새로운 만성 간염의 등급체계 중 문맥역/문맥주변부 활성도, 섬유화 진행정도와 추적 관찰 기간동안의 생화학적 간염활성도를 인자로 하여 대상성 간경변증의 발생에 대해, 그리고 연령, 성별, 추적 관찰 기간동안의 생화학적 간염활성도를 인자로 하여 비대상성 간경변증과 간세포암종의 발생에 대해 다변량 Cox's regression을 시행한 결과, 대상성 간경변증과 비대상성 간경변증의 발생에는 연령과 추적 관찰 기간동안의 생화학적 간염활성도가 독립적인 예후인자이었고, 간세포암종의 발생에는 연령, 성별, 그리고 추적 관찰 기간동안의 생화학적 간염활성도가 독립적인 예후인자이었다(표 8, 9).

Table 7. Long-term Outcome According to Interferon Treatment and Response

	IFN Tx group(n=40)		IFN non-Tx group (n=148)
	Response group(n=18)	Non-response group (n=22)	
Follow-up periods(months)	63.94±34.74s1	61.59±23.97s2	85.45±40.89s1,s2
Compensated L/C	1(5.6%)s1,s2	6(27.3%)s1	39(26.4%)s2
Decompensated L/C	0	3(13.6%)	13(8.8%)
HCC	0	2(2.9%)	12(8.1%)

s1, s2, statistically significant ($p<0.05$)

Table 8. Cox's Regression Analysis for Risk Factors of Compensated Cirrhosis

Variables	SE	Exp(β)(95% CI)	p-value
Age	0.016	1.07(1.04-1.10)	<0.001
Sex	0.394	1.47(0.68-3.17)	0.332
Biochemical hepatitis activity	0.362	2.29(1.23-4.67)	0.022
Porto-periportal activity(grade0-3/4)	0.376	2.02(0.97-4.21)	0.062
Fibrosis (stage0,1/2,3)	1.062	2.23(0.29-18.85)	0.422

Table 9. Cox's Regression Analysis for Risk Factors of Decompensated Cirrhosis and HCC

Variables	SE	Exp(β)(95% CI)	p-value
Decompensated L/C			
Age	0.027	1.10(1.04-1.16)	<0.001
Sex	0.615	1.15(0.35-3.85)	0.816
Biochemical hepatitis activity	0.702	4.02(1.01-15.92)	0.047
HCC			
Age	0.045	1.18(1.08-1.29)	<0.001
Sex	1.273	23.65(1.95-286.89)	0.013
Biochemical hepatitis activity	0.818	6.47(1.30-32.15)	0.022

고 찰

만성 B형 간염은 임상경과가 다양하며 일부 환자에서 간경변증과 간세포암종으로 진행되므로, 만성 B형 간염의 자연경과를 연구하는 것은 매우 중요하나 기간이 오래 걸리고 대상 환자의 추적 관찰이 어려운 점이 있어 많은 연구가 이루어지지 못하였다. 조직학적으로 확진된 648명의 만성 B형 간염 환자를 대상으로 한 Liaw 등[13]의 연구에서는 평균 35.3개월 추적 관찰한 결과, 간경변증으로 진행률은 1년에서 5년까지 각각 2%, 4%, 6%, 9%, 13%였다. Fattovich 등[14]이 105명을

대상으로 CPH, CAH-BN(bridging necrosis가 동반되지 않은 CAH), CAH+BN(briging necrosis가 동반된 CAH)으로 분류하고 평균 5.5년의 추적 관찰과 전예에서 추적 간조직 검사를 시행한 연구에 따르면 간경변증으로 이행 확률은 연 5.9%이며 CAH+BN의 조직소견이 있는 경우 간경변증으로 진행률이 높다고 하였다. 국내의 보고로는 만성 간염 환자 903명을 평균 66개월간 추적 관찰한 연구에서 255명에서 간경변증으로 진행되었고, 그 진행률은 5년 9%, 10년 23%, 15년 36%, 20년 48%라고 하였다.15 또 다른 국내의 연구로 조직학적으로 진단된 147명의 만성 B형 간염 환자를 대상으로 평균 70.8개월간 추적 관찰하고 간경변증의 진단을 조직학적 및 임상적으로 한 연구에서는 5년 후 간경변증으로의 진행률은 CPH 9%, CAH-BN 14%, CAH+BN 22%, CAH+LC 55%라고 하여, 만성 B형 간염의 예후에 조직소견이 중요함을 보여주었다.16

만성 간염을 CPH, CLH 및 CAH로 분류하는 이전의 분류법에서는 CAH와 CPH를 구분하는 조각괴사(piecemeal necrosis)를 지나치게 강조하여, CPH와 CAH가 마치 서로 다른 질환인 것처럼 왜곡되었으며, 만성 간염의 예후와 치료도 조각괴사 유무에 의존하게 되었고, 또한 만성 간염의 진행정도를 결정하는데 있어서 조각괴사에 비해 섬유화의 중요성이 간과되었다. 그리고 치료와 예후에 영향을 주는 만성 간염의 여러 원인을 고려하지 못한 분류법이었다. 따라서 많은 학자들은 이러한 문제점을 극복하고, 만성 간염 환자의 간염의 상태를 정확히 알 수 있도록 만성 간염의 원인, 간염활성 정도와 병의 진행정도를 포함하는 보편적인 새로운 만성 간염의 분류법을 재정립해야 한다는 데 공감하고 있다.4-8 이에 대한병리학회 소화기병리연구회에서는 우리나라 현실에 맞는 새로운 만성 간염의 등급체계를 제시하였다.8,9

본 연구에서는 새로운 만성 간염의 등급체계에 따라 환자를 분류하여 간조직 검사 시의 임상양상과 장기간 추적결과를 분석하였다. 간조직 검사 시의 생화학적 간염활성을 나타내는 혈청 ALT치는 소엽내 활성도와 문맥역/문맥주변부 활성도의 grade가 증가할수록 통계적으로 유의하게 증가하였고 그 상관성은 소엽내 활성도에서 문맥역/문맥주변부 활성도보다 높았다($p<0.05$, R=0.41 vs 0.37). 환자의 예후와 관련하여 소엽내 활성도는 연관성을 보이지 않았고, 문맥역/문맥주변부 활성도와 섬유화 진행정도는 grade와 stage가 높을수록 통계적으로 유의하게 대상성 간경변증의 발생이 높았고, 통계적으로 유의하지 않았지만 비대상성 간경변증과 간세포암종의 발생이 증가하는 경향을 보였다. 이 결과로 소엽내 활성도는 예후와는 관계가 적지만 간조직 검사 시의 간염활성을 가장 잘 나타내는 지표로 생각되며, 문맥역/문맥주변부 활성도는 간조직 검사 시의 간염활성뿐 아니라 간경변증으로의 진행을 예측하는 지표로 이용될 수 있다. 섬유화 진행정도는 만성 간염에서 간경변증으로의 진행단계 중 어느 시기에 있는지를 나타내 주는 지표로서 간염활성도와는 연관성이 없었다.

대상성 간경변증은 간세포암종의 위험인자이며 수년간 대부분 안정된 상태로 유지되며 비대상성으로 진행하면 예후가 불량해진다고 알려져 있다.18 본 연구에서 만성 간염의 등급체계에 따른 비대상성 간경변증과 간세포암종의 발생이 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그 이유로 대상성 간경변증의 발생에 차이는 보였으나, 대상성 간경변증에서 비대상성 간경변증이나 간세포암종의 발생을 관찰하기에는 추적기간이 짧고, 발생률이 낮은 점을 고려하면 통계적 의의를 갖기에는 환자군이 너무 적은 점을 들 수 있다. 따라서 본 연구에서 대상성 간경변증 발생이 증가한 것은 향후 비대상성 간경변증이나 간세포암종의 발생 가능성이 증가하는 것이므로 불량한 예후를 갖는다고 할 수 있겠다.

간염 환자의 예후를 연구하기 위해서는 한 시점에서의 간조직 소견 이외에 추적 관찰 기간동안에 환자의 간염활성의 변화를 관찰하여야 하며, 추적 관찰 기간동안 간염활성 상태를 비교적 잘 대변해 주는 것은 혈청 ALT치의 변화이다.

대부분의 국내외 연구들은 한 시점의 간조직 소견만을 기준으로 만성 B형 간염환자의 예후를 조사하였고, 아직까지 본 연구와 같이 간조직 소견과 더불어 추적 관찰 기간동안의 간염활성에 따른 예후를 조사한 문헌은 국내외에 없었다. 본 연구에서는 추적 관찰 기간동안의 혈청 ALT치의 변화에 따라 분류한 생화학적 간염활성군에서 대상성 간경변증, 비대상성 간경변증, 그리고 간세포암종의 발생률이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다($p<0.01$). 이 결과로 만성 B형 간염 환자에서 추적 관찰 기간동안의 간염활성의 변화가 매우 중요한 예후인자로 영향을 미친다고 할 수 있겠다.

만성 B형 간염환자에서 간경변증의 발생에 영향을 미치는 예후인자로 고령, 급성 악화의 반복, 비대상성의 발생력, HBeAg의 음전이 동반되지 않는 급성 악화, HBeAg의 재출현, 가교상 괴사의 존재, HBV-DNA의 존재 등이 국외에서 보고되었으며,[12-14] 국내에서는 고령과 혈청 알부민이 3.5 g/dL 이하 및 조직학적 분류 등이 보고되었다.[15,16] 본 연구에서 다변량 분석 결과, 대상성 간경변증과 비대상성 간경변증 발생의 독립적인 위험인자는 고령과 추적 관찰 기간동안의 생화학적 간염활성도였으며, 문맥역/문맥주변부 활성도는 통계적으로 유의한 독립적인 위험인자가 되지 못하였다(p=0.062). 이는 문맥역/문맥주변부 활성도의 경우 연령과 추적 관찰 기간동안의 생화학적 간염활성도와 상관성이 높았기 때문으로 생각된다. 대상성 간경변증의 발생에 섬유화 진행정도는 단변량 분석에서는 의미있는 인자이었으나 다변량 분석상에서는 독립적인 예후인자가 되지 못했다. 이는 섬유화 진행정도의 경우에 stage 0, 1인 환자가 28명으로 적어서 통계적 의미를 보일 만큼의 비교군이 되지 못하였기 때문으로 생각된다.

간세포암종의 발생에는 고령, 남성, 혈청 알부민치 등이 위험인자로 보고되었고, 현재까지 만성 B형 간염의 조직학적 소견에 따른 간세포암종의 발생이 다르다는 보고는 없다.[15,16,19] 본 연구에서는 고령, 남성 그리고 추적 관찰 기간동안의 생화학적 간염활성도가 독립적인 위험인자이었고, 간세포암종이 발생한 14명중 대부분인 13명(92.9%)에서 간경변증이 진행된 이후에 간세포암종이 발생하였다. 국내의 보고에 따르면 간세포암종 환자의 81.8%에서 진단 당시에 간경변증을 동반하고 있다고 하며,[20] 간경변증 자체가 간세포암종의 독립적인 위험인자로 인식되고 있으므로 보다 많은 환자군에서 장기간 추적 관찰하면 간경변증의 발생이 높은 조직학적 분류군에서 간세포암종의 발생이 높을 것으로 생각된다.

인터페론 알파는 만성 B형 간염의 치료제로 1980년대 후반부터 이용되고 있으며, HBeAg의 혈청음전으로 평가되는 반응률은 세계적으로 30-40%이고,[21,22] 국내에서는 16-57%로 보고되고 있다.[23] 인터페론을 투여받은 환자들의 장기간의 예후에 대해서는 임상적으로 좋은 예후를 보인다는 보고가 있으나 무작위 이중 맹검(randomized controlled) 연구가 거의 없어 그 효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 현재까지 보고된 연구들에서 인터페론을 투여받은 환자가 간세포암종, 비대상성의 발생 등이 적었고 생존률도 증가하였다고 하며, 이런 결과는 추적 관찰 기간동안 혈청 ALT치가 정상화되고 HBeAg이 혈청음전된 환자에서 더 뚜렷하였다.[24-28] 본 연구에서 188명 중 인터페론 알파를 치료받은 40명중 18명에서 반응을 보여 반응률은 45%였고 반응군에서 비반응군에 비해 통계적으로 유의하게 대상성 간경변증의 발생이 적었다. 반응군에서 비대상성 간경변증이나 간세포암종의 발생이 없었으나 반응군과 비반응군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었는데, 이는 대상 환자수가 많지 않아 차이가 나타나지 않은 것으로 판단된다. 이 결과는 인터페론 치료에 반응을 보이는 만성 B형 간염 환자에서 장기적인 예후가 개선될 수 있음을 시사하며, 인터페론의 장기간 치료의 임상적 잇점에 대한 연구를 위해서는 더 많은 환자군을 대상으로 한 무작위 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 새로운 만성 간염의 등급체계에 따른 만성 B형 간염 환자의 경과를 알아보았으며, 소엽내 활성도는 간조직 검사 시의 간염활성을 나타내고, 문맥역/문맥주변부 활성도는 간조직

검사 시의 간염활성과 간경변증으로의 진행을 예측할 수 있게 하며, 섬유화 정도는 간경변증으로의 진행정도를 나타내는 예후인자로 생각되었다. 따라서 소엽내 활성도, 문맥역/문맥주변부 활성도 그리고 섬유화 진행정도로 분류하는 새로운 만성 간염의 등급체계는 만성 B형 간염 환자에서 간조직 검사 시의 간염의 상태와 간경변증으로의 진행예측을 제시해 주는 합리적인 분류법으로 생각된다. 또한 간조직 검사 후 향후 추적 관찰중의 생화학적 간염활성도는 간경변증과 간세포암종 발생의 독립적인 예후인자였다. 그러므로 간염활성을 줄이기 위한 효과적인 치료가 만성 B형 간염환자에서 간경변증과 간세포암종의 발생을 줄일 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

목적: 만성 간염은 과거에는 만성 지속성 간염, 만성 소엽성 간염, 만성 활동성 간염으로 분류하였으나 이 분류법의 문제점과 한계점이 제기되어 왔다. 이를 보완하기 위하여 새로운 병리등급이 제시되어 왔고 국내에서는 대한병리학회 소화기병리연구회에서 만성 간염을 간염활성 정도(grade)와 섬유화 진행정도(stage)로 나누고, 간염활성의 등급은 소엽내 활성도와 문맥역/문맥주변부 활성도로 구분하는 새로운 만성 간염의 등급체계를 제시하였다. 본 연구에서는 간조직 검사를 시행받은 만성 B형 간염환자들을 새로운 만성 간염의 등급체계에 따라 재분류하여 장기간 추적결과와 예후인자를 알아보고자 하였다. **대상과 방법**: 본 연구는 1984년부터 1996년까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 내원하여 간조직 검사로 만성 B형 간염으로 확진된 환자들 중 적어도 6개월 이내의 간격으로 2년 이상 추적 관찰이 가능하였던 188명을 대상으로 하였다. 조직검사시의 연령, 성별, 간기능 검사를 알아보고, 추적 관찰 기간동안의 생화학적 간염활성도를 구분하기 위해 혈청 ALT치의 변화에 따라 생화학적 간염활성군과 생화학적 간염비활성군으로 분류하였다. 대상 환자들에서 임상적 또는 조직학적으로 대상성 간경변증, 비대상성 간경변증, 간세포암종으로의 진행을 후향적으로 조사하였고, 간조직 병리표본은 새로운 만성 간염의 등급체계에 따라 소엽내 활성도, 문맥역/문맥주변부 활성도 및 섬유화 진행정도로 구분하여 재판독하였다. **결과**: 대상 환자의 평균 연령은 35.0세, 남녀비는 3.9:1이었고, 평균 추적기간은 80.6개월(15-180개월)이었다. 간조직 검사 당시의 혈청 ALT치는 소엽내 활성도와 문맥역/문맥주변부 활성도가 높을수록 통계적으로 유의하게 증가하였다($p<0.05$). 대상성 간경변증의 발생은 문맥역/문맥주변부 활성도의 grade와 섬유화 진행정도의 stage가 높을수록 발생률이 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.05$). 40세 이상의 연령과 추적 관찰 기간동안의 생화학적 간염활성군에서 각각 대상성 간경변증, 비대상성 간경변증 그리고 간세포암종 발생률이 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.01$). 대상성 간경변증과 비대상성 간경변증 발생의 독립적인 위험인자는 고령과 추적 관찰 기간동안의 생화학적 간염활성도였고, 간세포암종에서는 고령, 남성 그리고 추적 관찰 기간동안의 생화학적 간염활성도였다($p<0.05$). **결론**: 새로운 만성 간염의 등급체계는 만성 B형 간염 환자에서 간염의 활성정도를 나타내고, 간경변증으로의 진행을 예측가능하게 한다. 만성 B형 간염 환자에서 추적 관찰 기간동안의 생화학적 간염활성도는 간경변증과 간세포암종 발생의 독립적인 예후인자였다. 그러므로 간염활성을 줄이기 위한 효과적인 치료가 만성 B형 간염 환자에서 간경변증과 간세포암종의 발생을 줄일 수 있을 것으로 기대된다.

색인단어: 만성 B형 간염, 등급, 간경변, 간세포암종

참 고 문 헌

1. 최흥재, 김영수, 박계숙. 한국인의 B형 간염 바이러스 표지자 양성율에 관한 연구. 대한소화기병학회잡지 1983;15:163-169.
2. 한광협, 오승희, 전재윤 등. B형 간염 환자의 간조직 내 간염바이러스 유전자와 유전자 발

현 양상과의 상관관계. 대한소화기병학회잡지 1994;26:289-296.
3. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, et al. A classification of chronic hepatitis. Lancet 1968;2:626-628.
4. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. J Hepatol 1991;13:372-374.
5. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994;19:1513-1520.
6. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis: an update on terminology and reporting. Am J Surg Pathol 1995;19:1409-1417.
7. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-699.
8. 박찬일. 만성 간염의 새로운 분류법: 소개와 적용. 대한의사협회지 1998;41:323-329.
9. 박영년, 김호근, 전재윤 등. 만성 간염의 등급체계: 대한병리학회 소화기병연구회 시안. 대한병리학회지 1999;33:337-346.
10. Vilola LA, Barrison IG, Coleman JC, et al. Natural history of liver disease in chronic hepatitis B surface antigen carriers. Lancet 1981;2:1156-1159.
11. Weissberg JI, Andres LL, Smith CI, et al. Survival in chronic hepatitis B. Ann Intern Med 1984;101:613-616.
12. Chen TJ, Liaw YF. The prognostic significance of bridging hepatic necrosis in chronic type B hepatitis: a histopathologic study. Liver 1988;8:10-16.
13. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. Hepatology 1988;8:493-496.
14. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. Gut 1991;32:294-298.
15. 김정룡, 김진욱, 이효석, 윤용범, 송인성. 만성 간염 및 간경변증 환자의 자연경과와 생존율에 관한 연구-20년간의 자료 분석. 대한내과학회지 1994;46:217-229.
16. 이광재, 한광협, 전재윤 등. 장기간의 추적 관찰에 따른 만성 B형 간염의 자연경과. 대한소화기학회지 1997;29:343-351.
17. Marco VD, Iacono OL, Camma C, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. Hepatology 1999;30:257-264.
18. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. Hepatology 1995;21:77-82.
19. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Ann Intern Med 1992;116:97-104.
20. 정현채, 김정룡. 우리나라 원발성 간암 환자에서의 B형 간염 바이러스 양성률과 간경변증의 병발 빈도. 대한소화기학회지 1988;20:132-137.
21. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Healthcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. Ann Intern Med 1993;119:312-323.
22. Cohard M, Poynard T, Mathurin P, Zarski JP. Prednisone-interferon combination in the treatment of chronic hepatitis B: direct and indirect meta-analysis. Hepatology 1994;20:1390-1398.
23. 유재영. 만성 B형 간염에서 인터페론의 치료효과. 대한간학회지 1995;1:45-53.
24. Carreno V, Castillo I, Molina J, Porres JC, Bartolome J. Long-term follow-up of hepa-

titis B chronic carriers who responded to interferon therapy. J Hepatol 1992;15:102-106.
25. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. N Engl J Med 1996;334:1422-1427.
26. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. Hepatology 1997;26:1338-1342.
27. Lau DTY, Everhart J, Kleiner DE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. Gastroenterology 1997;113:1660-1667.
28. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 1999;29:971-975.